



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP A 61 K / 253 654 6	(22)	03.08.83	(44)	30.01.85
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Ernst Moritz Arndt, Universität Greifswald, 2200 Greifswald, Domstraße 11, DD
(72)	Dittgen, Michael, Doz. Dr. sc. nat.; Bombor, Reinhold, Dr. rer. nat., DD

(54)	Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung
------	--

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer für die Langzeittherapie geeigneten pharmazeutischen Zubereitung in Form eines Lösungsmittelhaltigen Films. Ziel ist ein einfach herstellbarer Film mit gut reproduzierbarer kontrollierter Freigabe des Arzneistoffs. Erfindungsgemäß wird eine übersättigte Arzneistofflösung im Film dauerhaft immobilisiert und eine Steuerung der Arzneistoffliberation durch den Anteil und/oder die Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels und/oder die thermodynamische Aktivität des Arzneistoffes und/oder die Kombination mehrerer Schichten des Filmes erreicht. Die Herstellung erfolgt in der Weise, daß die im Film immobilisierte Arzneistofflösung ein Mehrfaches der normalerweise im Lösungsmittel löslichen Arzneistoffmenge gelöst enthält und daß eine Rekristallisation des Arzneistoffes ausgeschlossen ist.

ISSN 0433-6461

14 Seiten

BEST AVAILABLE COPY

Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer für die Langzeittherapie geeigneten pharmazeutischen Zubereitung in Form eines Filmes, die für zahlreiche Applikationsarten und verschiedene Anwendungszwecke mit lokal und/oder systemisch wirksamen Arzneistoffen verwendbar ist.

Charakteristika der bekannten technischen Lösungen

Es sind bereits verschiedene mehrschichtig zusammengesetzte Systeme bekannt geworden, die in Form eines Filmes zur Anwendung gelangen bzw. einen Film zur Kontrolle der Arzneistoffabgabe nutzen. So beschreiben beispielsweise die US-PS 3 598 122, 3 598 123, 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934, 3 995 632, 4 060 084, 3 731 683 und 4 031 894 derartige sandwichartig bzw. laminar aufgebaute Systeme. Diese sind aber aufgrund ihres komplizierten Aufbaues schwierig herzustellen und ihre Produktion erfordert einen hohen Investitions- und Herstellungskostenaufwand. Darüber hinaus wird der in den mehrschichtigen Systemen in Form eines Reservoirs enthaltene Arzneistoff nur in begrenztem Maße ausgenutzt, was einer geringen Bioverfügbarkeit entspricht.

Es hat sich demgegenüber als vorteilhaft erwiesen, pharmazeutische Zubereitungen in Form eines Filmes herzustellen, in welchem die Arzneistoffe inkorporiert sind. Dementsprechende Zubereitungen sind aus DE-OS 2 432 925, 2 218 200, 2 207 635 bekannt. Diese bestehen aus Stoffen, wie Hydroxyalkylcellulose, Polyaminsäure usw., die in Wasser lösliche

und damit für eine Langzeitapplikation nicht geeignete Filme ergeben. Daneben sind aus DD-AP 150 849, DE-AS 2449865 auch pharmazeutische Zubereitungen bekannt, die aus geeigneten Stoffen bestehen und somit prinzipiell für eine Langzeittherapie geeignete Filme ergeben. Dabei ist aus DD-AP 150 849 u.a. auch die Anwendung eines Copolymerisates aus Alkylestern der Acryl- und/oder Methacrylsäure als Filmbildner bekannt. Alle diese technischen Lösungen liefern Filmpräparate, die bezüglich Lösungsmittelanteil und -aktivität nicht definiert sind und demzufolge eine Steuerung der Arzneistoffdiffundibilität im Film und der Arzneistoffabgabe aus dem Film nicht oder nur unzureichend ermöglichen. So wird beispielsweise im DD-AP 150 849 vorgeschlagen, die Freigabegeschwindigkeit des Wirkstoffes durch Beladen eines Polyacrylatfilmes mit Lösungsmittel sowie durch Art und Menge zugesetzter wasserbildender Hilfsstoffe zu regeln. Diese Verfahrensweise einer nachträglichen Beladung läßt sich ohne zusätzlichen und hohen Investitions- und Herstellungskostenaufwand nicht realisieren. Darüber hinaus ist es schwierig, für eine solche nachträgliche Beladung der Filme reproduzierbare Bedingungen und damit eine gleichbleibende Bioverfügbarkeit des inkorporierten Wirkstoffes zu gewährleisten.

Ein Verfahren, bei dem der Arzneistoff aus einer Lösung auskristallisieren kann (z.B. DD-AP 150 849) liefert Filme, die den Arzneistoff in geringer thermodynamischer Aktivität enthalten und die nur in geringem Maße ausgenutzt werden und demzufolge unökonomisch sind.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, diese Nachteile zu vermeiden und eine für die Langzeittherapie geeignete pharmazeutische Zubereitung in Form eines Filmes bereitzustellen, der sich einfach und kostengünstig herstellen läßt, der eine gut reproduzierbare, kontrollierte Freigabe der Arzneistoffe möglichst unabhängig von äußeren Einflüssen und bis zu hohen Umsätzen gewährleistet und der eine Variation der Freigabegeschwindigkeit entsprechend verschiedenen Anwendungszwecken ermöglicht.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu entwickeln, nach dem filmbildende Grundstoffe (Filmbildner) und die zu applizierenden Arzneistoffe gemeinsam mit einem physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel zu einer leicht zu handhabenden, zur Langzeittherapie geeigneten pharmazeutischen Zubereitung in Form eines lösungsmittelhaltigen Films verarbeitet werden können.

Erfindungsgemäß wird eine pharmazeutische Zubereitung in Form eines lösungsmittelhaltigen Filmes hergestellt, die dadurch gekennzeichnet ist, daß der Film aus einem bekannten Filmbildner (z.B. Eudragit^R, Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, BRD oder Scopacryl^R, VEB Chemische Werke Buna, Schkopau, DDR) besteht und den Arzneistoff in Form einer übersättigten Lösung enthält. Bevorzugt wird eine 1,1 bis 2,1fach übersättigte Lösung des Arzneistoffes im Film angestrebt, welche dadurch erreicht wird, daß eine untersättigte Arzneistofflösung einer Lösung oder Suspension des Filmbildners zugesetzt und das Gemisch zum Film getrocknet wird.

Den mit der Zeit zunehmenden Diffusionsweg trachtet man üblicherweise dadurch zu berücksichtigen, daß ein Depot von festem Arzneistoff und eine gesättigte Lösung in der Filmmatrix vorliegen oder daß ein entsprechendes Konzentrationsgefälle dadurch vorliegt, daß die Arzneistoffkonzentration im Film mit zunehmender Entfernung von der Freigabefläche steigt. Erfindungsgemäß kann durch das Vorliegen einer übersättigten Arzneistofflösung im Film der mit der Zeit zunehmende Diffusionsweg unberücksichtigt bleiben oder dadurch kompensiert werden, daß ein Sandwich-(Mehrschicht-)präparat aus erfindungsgemäßen Filmen appliziert wird.

Eine Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung kann in der Weise erfolgen, daß man in einer wäßrigen Suspension eines geeigneten Filmbildners (Eudragit E 30 D, Flex 4791 D, Scopacryl D 340) eine wäßrige Lösung eines Arzneistoffes dispergiert. Die Mischung wird, sofern diese Funktionen noch nicht durch die Filmbildnersuspension oder

Arzneistofflösung erfüllt werden, mit Hilfsstoffen versetzt, die bewirken, daß im fertigen Film eine übersättigte Arzneistofflösung dauerhaft immobilisiert ist und die Dielektrizitätskonstante der Lösung sowie die thermodynamische Aktivität des Arzneistoffes angestrebte Werte erreichen. Anschließend wird die Mischung in geeigneter Weise getrocknet und dabei zum Film ausgeformt.

Als Hilfsstoffe kommen Alkohole, insbesondere Ethanol, Polyole, insbesondere Glycerol, Polysäuren, insbesondere Polyacrylsäure auch im Gemisch mit anderen Polymeren (z.B. Scopacryl D 339, Carbopol 941) sowie Amine, Aminosäuren und Ammoniumverbindungen in Betracht.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung in nicht beschränkender Weise:

Beispiel 1

Isosorbiddinitrathaltige Zubereitung

Isosorbiddinitrat (ISDN), gelöst vorteilhaft in Isosorbiddimethylether oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel, wird, gegebenenfalls unter Zusatz von Ethanol, Polyol und/oder einer Polysäure (Scopacryl D 339) und weiterer Hilfsstoffe mit einer Filmbildnersuspension (Scopacryl D 340) gemischt. Die viskose Mischung wird auf einer waagerechten glatten Unterlage (z.B. Polyethylenfolie 100 µm Dicke, Teflon u.a.) ausgegossen bzw. ausgestrichen und bei max. 40°C an der Luft (24 h bei 20 - 22°C, bis zu 4 h bei 40°C) oder im Vakuum (bis zu 4 h bei 100 Torr) getrocknet. Der so entstandene ISDN-Film wird von der Unterlage abgezogen und in gewünschte Flächenstücke aufgeteilt.

Beispiel 2

Nitroglycerinhaltige Zubereitung

Nitroglycerin (NG), gelöst vorteilhaft in Ethanol oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel, wird, gegebenenfalls unter Zusatz von Polyol und/oder einer Polysäure und weiterer Hilfsstoffe wie bei Beispiel 1 ausgeführt mit einer Filmbildnersuspension (Scopacryl D 339) gemischt und zum Film ausgeformt.

Die Filme nach Beispiel 1 und Beispiel 2 werden so formuliert, daß sich die in den Tabellen 1 und 2 aufgeführten Lösungsmittel(Wasser)-Gehalte in einem bei 40% relativer Feuchte gelagerten Film befinden.

Tabelle 1

ISDN-Filme nach Beispiel 1

Bezeichnung	Scopacryl D 339	Scopacryl D 340	Wassergehalt des Filmes	DK-Wert
	g	g	%	
1	-	99,60	0,090	79,9
2	-	98,80	0,110	79,7
3	-	96,40	0,130	79,1
4	-	93,20	0,250	78,3
5	-	90,00	0,330	77,5
6	0,20	99,80	0,022	80,0
7	1,50	98,50	0,030	79,5
8	2,00	98,00	0,090	78,9
9	2,50	97,50	0,101	78,1

Tabelle 2

NG-Filme nach Beispiel 2

Bezeichnung	Scopacryl D 339	Wassergehalt des Filmes	DK-Wert
	g	%	
10	60,0	3,30	77,5
11	75,0	2,50	78,3
12	90,0	1,30	79,1
13	94,3	1,10	79,7
14	60,0	3	78
15	60,0	3	78
16	60,0	3,5	77,5
17	60,0	4,0	78,5

Zur Charakterisierung der Filme nach Beispiel 1 und 2 werden Parameter herangezogen, die wie folgt ermittelt werden:

In vitro Untersuchung der Isosorbiddinitratliberation

Ein Film wird als Donator in eine Diffusionszelle nach Stricker eingeführt und bei festgelegter Temperatur und Strömungsgeschwindigkeit mit einem festgelegten Volumen des Akzeptormittels (5% Methanol, 2% NaCl in Wasser) in Kontakt gebracht. In bestimmten Zeitabständen werden 20% bzw. 25% des Akzeptormittels entnommen und durch frisches Akzeptormittel ersetzt. In den entnommenen Proben des Akzeptormittels wird der Isosorbiddinitratgehalt nach einer photometrischen Methode bestimmt. Unter Berücksichtigung des Verdünnungsschemas nach Münzel ergeben sich die Liberationsprofile in Figur 1 und 2.

Photometrische Bestimmung des Isosorbiddinitrats

4,00 ml isosorbiddinitrathaltige Akzeptorprobe werden mit 1,0 ml 2 N NaOH versetzt, 15 min im Wasserbad bei 50°C erwärmt und 5 min in kaltem Wasser abgekühlt. Danach werden 1,0 ml 4 N HCl, 1,0 ml Procainhydrochloridlösung (0,300 g/100,00 ml Wasser) und 1,0 ml N-(1-Naphthyl)-äthylendiamindihydrochlorid (0,100 g/100,00 ml Wasser) hinzugegeben. Die Extinktion bei 550 nm und 1 cm Schichtdicke wird gegen eine Blindprobe unter Verwendung des Spektrophotometers Spekol (VEB Carl Zeiss Jena) gemessen. Der Isosorbiddinitratgehalt ergibt sich aus einer Eichkurve.

In vitro Untersuchung der Nitroglycerinliberation

Die in vitro Untersuchung der Nitroglycerinliberation wird analog der Untersuchung der Isosorbiddinitratliberation durchgeführt. Dem Akzeptormittel Wasser werden 10% als Probe entnommen und durch frisches Akzeptormittel ersetzt. In den entnommenen Proben des Akzeptormittels wird der Nitroglycerin-gehalt nach einer photometrischen Methode von Ermer bestimmt. Die gewonnenen Liberationsprofile sind in Figur 3, 4 und 5 dargestellt.

Photometrische Bestimmung des Nitroglycerins

2,00 ml. nitroglycerinhaltige Akzeptorprobe werden in einem 100 ml-Maßkolben mit 20,0 ml Wasser und 10,0 ml 1 N NaOH versetzt und 15 min im Wasserbad bei 100°C erhitzt.

Die Probe wird unter fließendem Wasser abgekühlt, mit 9,0 ml 1 N Salzsäure, 2,0 ml Reagenzlösung (0,10 g α -Naphthylamin, 1,00 g Sulfanilsäure und 9,0 g Weinsäure in 100,00 ml Wasser) versetzt und mit Wasser auf 100,00 ml aufgefüllt. 30 min nach Zugabe der Reagenzlösung wird die Extinktion bei 530 nm und 1 cm Schichtdicke gegen eine Blindprobe unter Verwendung des Spektrophotometers Spekol (VKB Carl Zeiss Jena) gemessen. Der Nitroglyceringehalt ergibt sich aus einer Eichkurve.

Die in den Figuren 1 bis 5 dargelegten Ergebnisse der in vitro Prüfung erfindungsgemäßer Filme sollen insbesondere die gute Steuerbarkeit der aufzufundierenden Arzneistoffmengen belegen.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung in Form eines Lösungsmittelhaltigen Filmes, geeignet für die Langzeittherapie, gekennzeichnet dadurch, daß eine übersättigte Arzneistofflösung im Film dauerhaft immobilisiert ist und eine Steuerung der Arzneistoffliberation durch den Anteil und/oder die Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels und/oder die thermodynamische Aktivität des Arzneistoffes und/oder die Kombination mehrerer Schichten des Filmes erfolgt.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß der Film zwischen 0.01 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0.02 und 0.5 Gew.-% Lösungsmittel mit einer Dielektrizitätskonstanten zwischen 5 und 80, vorzugsweise zwischen 70 und 80 enthält und daß gegebenenfalls Hilfsstoffe, wie Alkohole, Polyole, Polysäuren, Amine, Aminosäuren, Ammoniumverbindungen, enthalten sind.
3. Verfahren nach Punkt 1 bis 2, gekennzeichnet dadurch, daß der Film so hergestellt wird, daß die im Film immobilisierte Arzneistofflösung ein Mehrfaches, vorzugsweise das 1,1 bis 2,1fache der Arzneistoffmenge enthält, die sich unter Normalbedingungen im Lösungsmittel löst und daß eine Rekristallisation des Arzneistoffes ausgeschlossen ist.

Hierzu 5 Seiten Zeichnungen

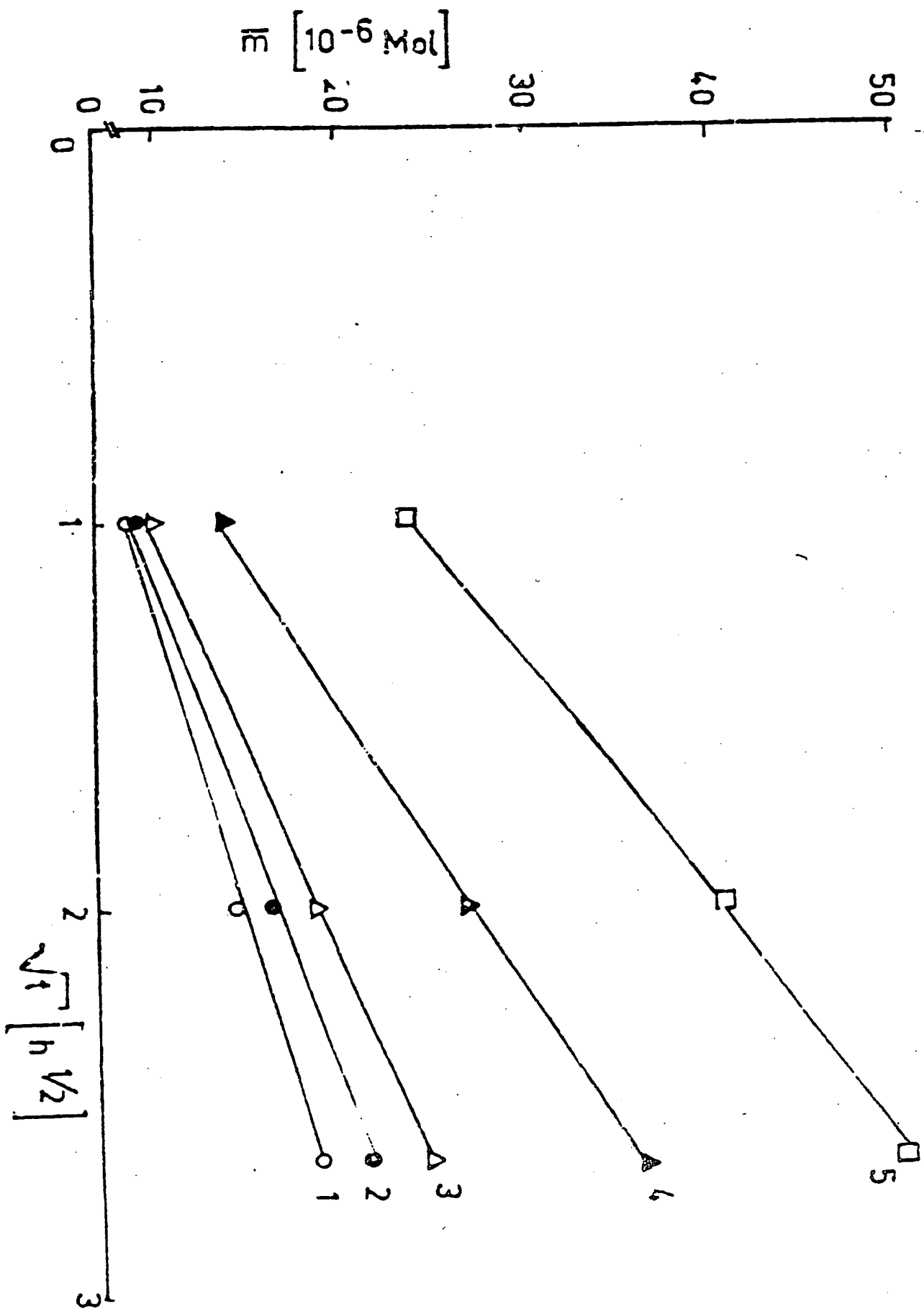


Fig.1

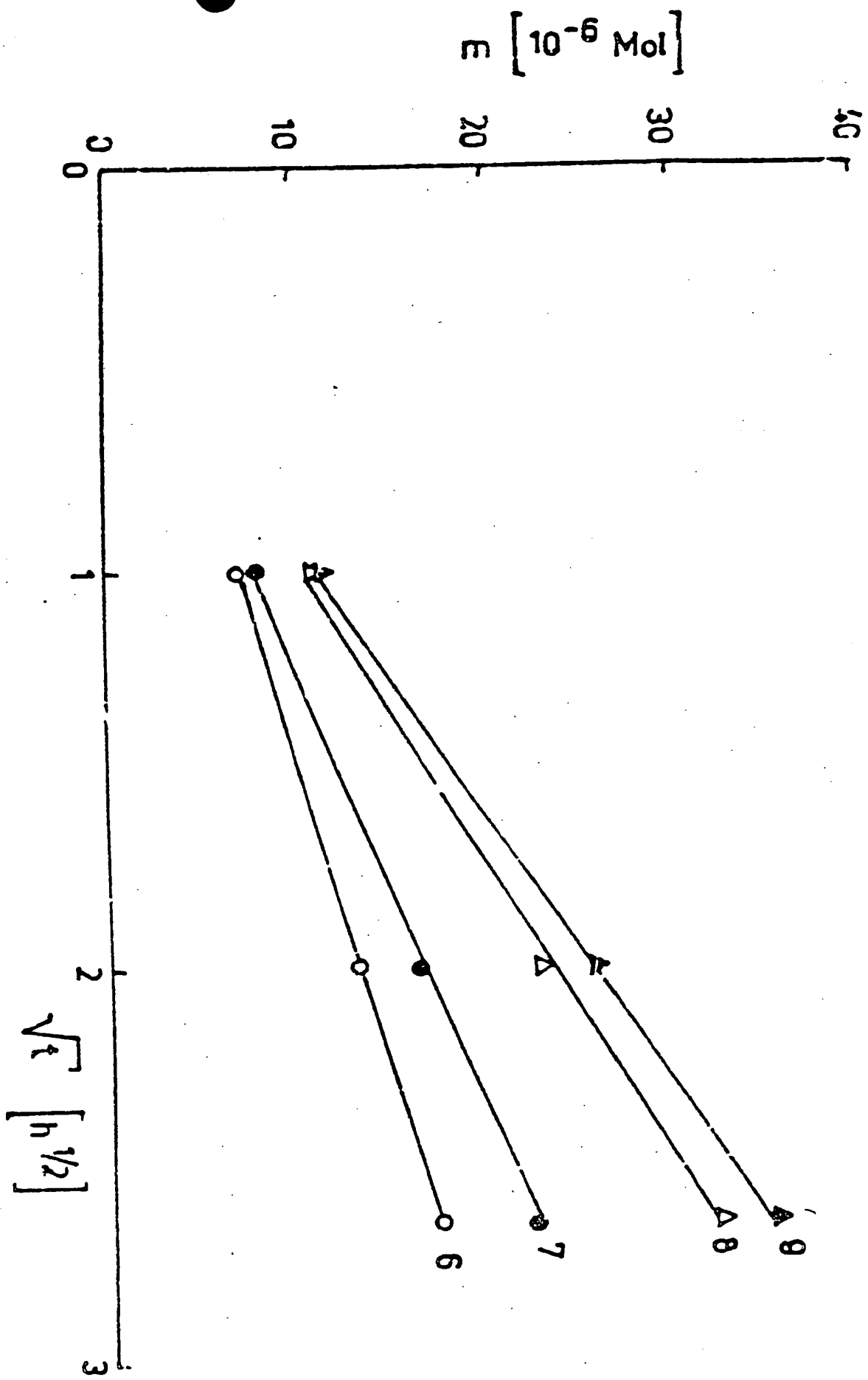


Fig. 2

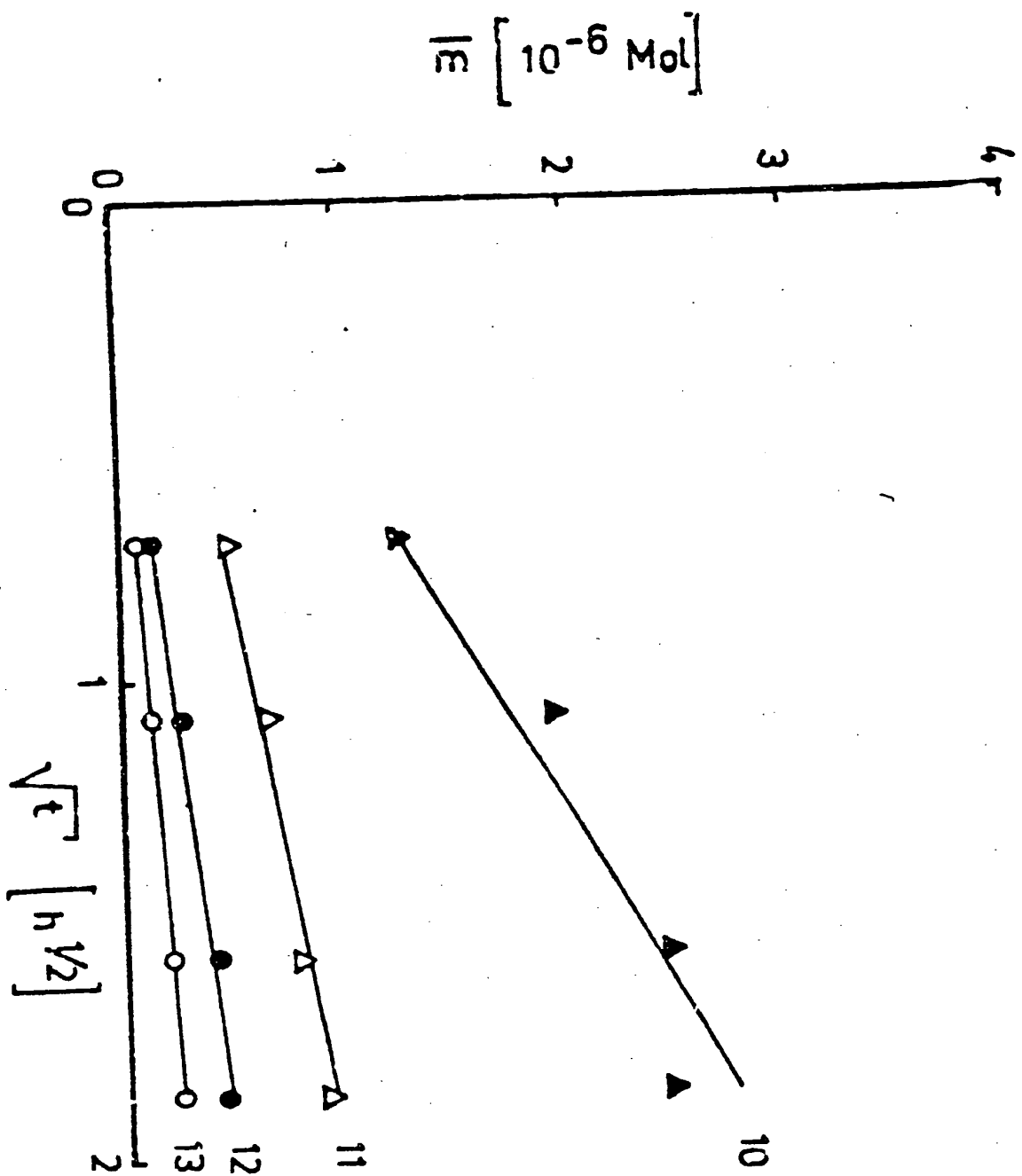


Fig.3

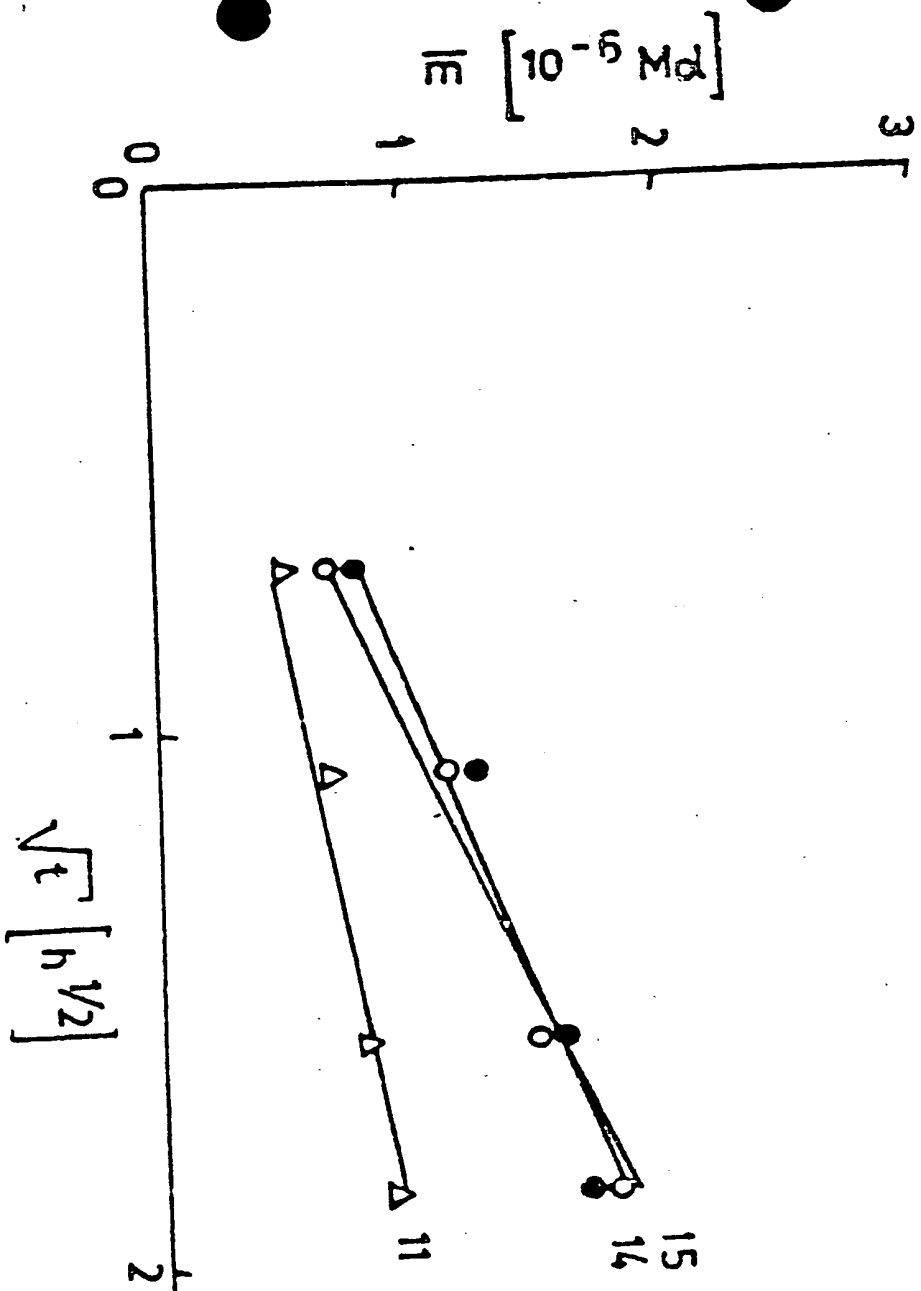


Fig. 4

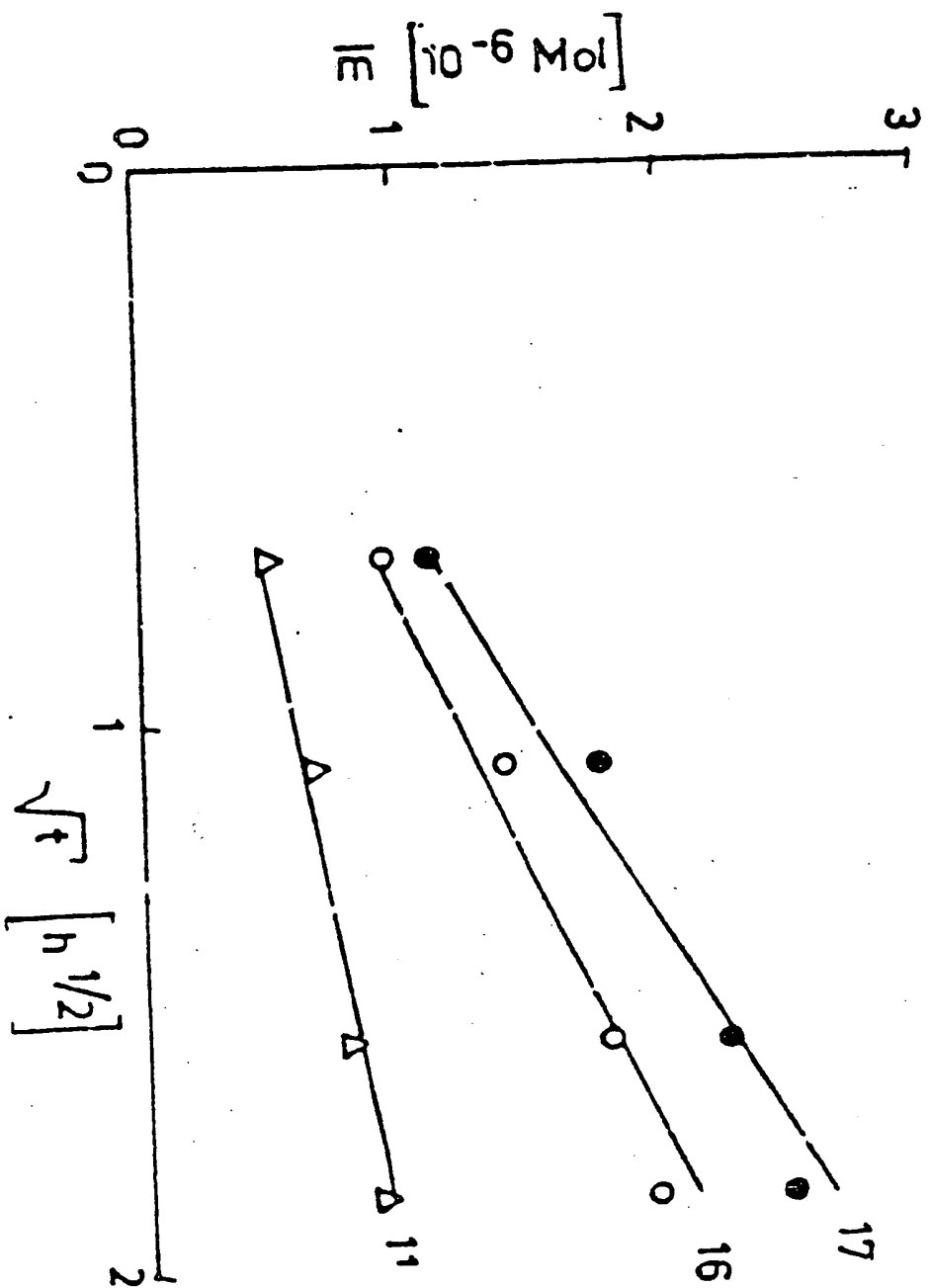


Fig.5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.